

基于网络药理学、转录组学与动物实验探讨小儿风热清合剂（口服液）治疗急性肺炎的作用机制

王楠¹, 张泽尧², 郑丽婷¹, 白鹏超¹, 刘欣欣¹, 刘齐超¹, 时学锋^{2*}

1. 河北省中药大品种培育技术创新中心, 河北 邯郸 056000

2. 广西大学 动物科学技术学院, 广西 南宁 530004

摘要: **目的** 基于网络药理学、转录组学与动物实验探究小儿风热清合剂（口服液）治疗急性肺炎的作用机制。**方法** 通过网络药理学筛选小儿风热清合剂（口服液）的活性成分及作用靶点, 与急性肺炎相关靶点取交集, 构建蛋白质相互作用 (PPI) 网络, 并进行基因本体 (GO) 功能富集分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析, 通过分子对接验证活性成分与核心靶点的结合能力。采用脂多糖 (LPS) 气管滴注法建立小鼠急性肺损伤模型, 通过苏木精-伊红 (HE) 染色观察肺组织病理学改变, 利用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 检测肺组织中白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) mRNA 的表达水平。通过转录组测序 (RNA-seq) 分析小儿风热清合剂（口服液）干预后的差异表达基因 (DEGs) 与核心信号通路, 与网络药理学预测靶点交叉验证。**结果** 网络药理学筛选获得 148 个小儿风热清合剂（口服液）治疗急性肺炎的交集靶点, PPI 网络分析显示信号转导及转录激活蛋白 3 (STAT3)、p53 肿瘤抑制蛋白 (TP53)、热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1 (HSP90AA1) 等为核心靶点, 富集于晚期糖基化终末产物-受体 (AGE-RAGE) 信号通路、白细胞介素-17 (IL-17) 通路和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等信号通路。分子对接结果显示, 小儿风热清合剂（口服液）中的青黛酮、乔松素、黄芩素、 β -胡萝卜素、菜豆素及圣草酚等 6 种活性成分与丝裂原活化蛋白激酶 10 (MAPK10) 有良好的结合能力。动物实验显示, 小儿风热清合剂（口服液）可明显减轻 LPS 诱导的急性肺损伤小鼠肺泡壁增厚、炎症细胞浸润及肺泡出血等病理损伤, 并显著下调肺组织中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α mRNA 的表达水平 ($P < 0.01$ 、 0.001)。转录组学联合网络药理学筛选出 MAPK10/c-Jun 氨基末端激酶 3 (JNK3) 为潜在关键靶点。Western blotting 结果显示小儿风热清合剂（口服液）可以降低肺组织 JNK、p-JNK 蛋白表达水平 ($P < 0.05$ 、 0.01)。**结论** 小儿风热清合剂（口服液）可能通过上述活性成分作用于 MAPK10/JNK3 关键靶点, 抑制 JNK 信号通路活化, 减少促炎因子表达, 从而改善 LPS 诱导的小鼠急性肺炎肺组织损伤。

关键词: 小儿风热清合剂（口服液）; 急性肺炎; 转录组测序; 网络药理学; 青黛酮; 乔松素; 黄芩素; 丝裂原活化蛋白激酶 10; JNK 信号通路

中图分类号: R286.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2026)09-2502-19

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.09.005

Mechanism of Xiao'er Fengre Qing Mixture (Oral Liquid) in treatment of acute pneumonia based on network pharmacology, transcriptomics and animal experiments

WANG Nan¹, ZHANG Zeyao², ZHENG Liting¹, BAI Pengchao¹, LIU Xinxin¹, LIU Qichao¹, SHI Xuefeng²

1. Hebei Provincial Technical Innovation Center for the Cultivation of Large Varieties of Traditional Chinese Medicine, Handan 056000, China

2. College of Animal Science and Technology, GuangXi University, Nanning 530004, China

Abstract: Objective To investigate potential mechanism of Xiao'er Fengre Qing Mixture (Oral Liquid) on acute pneumonia by integrating network pharmacology, transcriptomics, and animal experiments. **Methods** Network pharmacology was used to screen the active components and corresponding targets of Xiao'er Fengre Qing Mixture (Oral Liquid), and the overlapping targets with acute

收稿日期: 2026-05-21

基金项目: 广西大学高层次人才科研启动基金项目 (ZX01080033424004); 中央引导地方科技发展资金项目 (264Z2501G)

作者简介: 王楠, 硕士, 主要从事中药药理研究。E-mail: wn199906@163.com

*通信作者: 时学锋, 博士, 讲师, 主要从事中草药学研究。E-mail: xuefeng.shi@gxu.edu.cn

pneumonia-related genes were obtained. A PPI network was constructed, followed by GO and KEGG enrichment analysis. Molecular docking was employed to verify the binding affinity between active components and the core target. An LPS-induced acute lung injury mice model was established by intratracheal instillation. Lung pathological changes were observed by HE staining. The mRNA expression levels of *IL-6*, *IL-1 β* , and *TNF- α* in lung tissues were detected using qRT-PCR. RNA-seq was performed to analyze the DEGs and core signaling pathways following Xiao'er Fengre Qing Mixture (Oral Liquid) intervention. The DEGs were cross-validated with network pharmacology-predicted targets to screen for core targets. **Results** Network pharmacology identified 148 overlapping targets of Xiao'er Fengre Qing Mixture (Oral Liquid) for pneumonia treatment. PPI network analysis revealed that STAT3, TP53, and HSP90AA1 were core targets. These targets were mainly enriched in the AGE-RAGE, IL-17, and MAPK signaling pathways. Molecular docking confirmed that flavonoid components of Xiao'er Fengre Qing Mixture (Oral Liquid), including qingdainone, pinocembrin, baicalein, β -carotene, phaseol and eriodictyol, exhibited favorable predicted binding to MAPK10. Xiao'er Fengre Qing Mixture (Oral Liquid) significantly alleviated LPS-induced lung pathological damage in mice, including alveolar wall thickening, inflammatory cell infiltration, and alveolar hemorrhage, and significantly reduce expression of *IL-6*, *IL-1 β* , and *TNF- α* mRNA ($P < 0.01$, 0.001). Integration of transcriptomic data with network pharmacology identified MAPK10/JNK3 as a potential key target. Western blotting results showed that Xiao'er Fengre Qing Mixture (Oral Liquid) reduced the protein expression levels of JNK and p-JNK in lung tissue ($P < 0.05$, 0.01). **Conclusion** Xiao'er Fengre Qing Mixture (Oral Liquid) may act through the above-mentioned active components on the key target MAPK10/JNK3 to inhibit JNK signaling pathway activation, reduce pro-inflammatory cytokine expression, and thereby ameliorate LPS-induced lung tissue injury in mice with acute pneumonia.

Key words: Xiao'er Fengre Qing Mixture (Oral Liquid); acute pneumonia; transcriptome sequencing; network pharmacology; qingdainone; pinocembrin; baicalein; MAPK10; JNK signaling pathway

急性肺炎是儿童常见的呼吸系统疾病，也是导致儿童住院的主要原因之一，对儿童健康和医疗资源造成较大负担^[1]。临床上，急性肺炎多由上呼吸道感染进一步发展而来。由于儿童呼吸系统及免疫系统尚未发育完善，在病原体持续侵袭及炎症反应失衡情况下，上呼吸道感染易向下呼吸道扩展并诱发肺部炎症。研究表明，病原体不仅可通过下行直接感染下呼吸道，还可通过扰乱上呼吸道菌群稳态与诱导全身炎症反应，破坏呼吸道黏膜屏障，间接促进肺组织炎症损伤，从而增加儿童后期发生哮喘等慢性呼吸系统疾病的风险，影响其生长发育和生活质量^[2-4]。急性肺炎的核心发病机制在于免疫细胞在肺组织中的异常募集与活化，诱导促炎因子和趋化因子的过度释放，进而造成肺组织损伤^[5]。因此，有效抑制过度炎症、恢复肺组织炎症稳态是治疗急性肺炎的关键。目前，临床治疗策略以抗感染、抗炎及支持呼吸功能为主，糖皮质激素虽然具有明显的免疫抑制和抗炎作用，但长期服用易引发皮肤萎缩、骨密度下降及肠胃不适等不良反应^[6-7]。因此，探索有效且安全的替代治疗方法并揭示其作用机制是颇具临床价值的。

小儿风热清合剂（口服液）由金银花、连翘、板蓝根、薄荷、柴胡、牛蒡子、荆芥穗、石膏、黄芩、栀子、桔梗、赤芍、芦根、炒苦杏仁、淡竹叶、枳壳、炒六神曲、僵蚕、防风、甘草 20 种中药材组

成，辛凉解表、清热解毒、止咳利咽^[8]。多项临床试验表明小儿风热清合剂（口服液）治疗儿童急性上呼吸道感染（风热感冒证）和儿童流行性感（风热犯卫证）等疾病，可显著缩短病程、改善呼吸道感染引发的发热、咳嗽和咽喉肿痛等临床症状并降低并发症发生率，有良好的有效性和安全性^[8-11]。基础研究显示，小儿风热清合剂（口服液）具有抗病毒、抗菌、抗炎、解热和镇痛等多重药理作用，其机制涉及抑制病原微生物增殖和调控炎症因子网络等^[12-15]。本研究结合网络药理学、转录组学及实验验证，通过多维度交叉分析，评价小儿风热清合剂（口服液）对急性上呼吸道感染继发性肺炎的保护作用，阐明其治疗急性肺炎的药效物质基础与作用机制，为其临床应用提供科学依据。

1 网络药理学分析

1.1 急性肺炎潜在靶点筛选

使用关键字“acute pneumonia”，在 GeneCards 数据库（<https://www.genecards.org>）、OMIM（<https://omim.org>）数据库、TTD（<https://db.idrblab.net/ttd/>）数据库中进行检索，将所得疾病靶点进行合并去重，最终确定肺炎的疾病靶点。

1.2 小儿风热清合剂（口服液）活性成分分析及相关靶点预测

针对小儿风热清合剂（口服液）中的金银花、连翘、板蓝根、薄荷、柴胡、牛蒡子、荆芥穗、黄

芩、栀子、桔梗、赤芍、芦根、苦杏仁、淡竹叶、枳壳、防风、甘草，在中药系统药理学数据库分析平台 TCMSP (<https://tcmsp-e.com>)、ETCM (<http://www.tcmip.cn/ETCM/>)、HIT2.0 (<http://www.badd-cao.net:2345/>) 中进行检索，获得小儿风热清的基本成分。按照口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 和成药性 (DL) ≥ 0.18 进行筛选，获得小儿风热清合剂 (口服液) 的活性成分。所得成分在中药系统药理学数据库分析平台 TCMSP 中检索对应的作用靶点，使用 Cytoscape 软件绘制“药材-活性成分”网络图。

1.3 小儿风热清合剂 (口服液) 治疗急性肺炎的靶点筛选

利用微生信平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn>) 将上述所检索到的与小儿风热清合剂 (口服液) 相关的靶点与急性肺炎相关的靶点取交集，即为小儿风热清合剂 (口服液) 治疗肺炎的潜在作用靶点。

1.4 小儿风热清合剂 (口服液) 治疗急性肺炎靶点蛋白相互作用 (PPI) 网络构建

将上述交集靶基因导入至 STRING 平台 (<https://stringdb.org/>) 把物种设定为“homo sapiens”，相互作用阈值设置置信度 > 0.4 ，隐藏网络中无联系的节点，其余参数设置不变，构建 PPI 网络。将 STRING 平台数据导入 Cytoscape 软件，采用内置 cytoHubba 插件，通过拓扑算法对 PPI 网络进行分析。计算靶点的度 (degree) 值、接近中心性、介数中心性，以三者排位前 10 位的靶点确定为小儿风热清合剂 (口服液) 治疗肺炎的关键靶点。

1.5 基因本体论 (GO) 与京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 富集分析

将筛选的潜在靶点利用 DAVID 平台 (<https://davidbioinformatics.nih.gov>)，以 $P < 0.05$ ，物种设置为“homo sapiens”，进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析。最终按照 P 值由小到大筛选主要信号通路。富集结果以微生信平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn>) 进行可视化。

1.6 虚拟筛选和分子对接

在 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 中下载小儿风热清合剂 (口服液) 相关活性成分的 3D 空间结构并导出 SDF 格式文件作为配体，在 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 中下载 MAPK10 的 3D 空间结构作为受体。使用 Autodock Vina 1.1.2 软件进行分子对接，结果通过分

子可视化软件 PyMOL 2.3.0 绘制分子对接示意图。

2 动物实验验证与肺组织转录组分析

2.1 动物、试剂与仪器

SPF 级雄性 BALB/c 小鼠 60 只，体质量 18~22 g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司。动物饲养于 20~26 °C 恒温、50%~65% 恒湿环境，照明设定为 12 h 明暗交替。饲予灭菌维持饲料、纯净水。实验动物生产许可证号 SCXK (京) 2021-00111，所有动物实验均按照广西大学实验动物伦理委员会的指导原则进行 (编号 GXU-2026-223)。

脂多糖 (LPS，美国 Sigma 公司，货号 L2880)；小儿风热清合剂 (口服液) (邯郸制药股份有限公司，规格 60 mL/瓶，批号 S03224008)；地塞米松片 (天津天药药业股份有限公司，规格 0.75 mg/片，批号 CD190502b)；通用型组织固定液 (赛维尔公司，货号 G1101-500mL)。Trizol Reagent (Thermo Fisher Scientific 公司，货号 1559018CN)；无水乙醇 (Sigma 公司)；三氯甲烷 [利安隆博华 (天津) 医药化学有限公司]；异丙醇 (BBI 生命科学有限公司)；TransScript 一步法去除 gDNA 及第一链 cDNA 合成试剂盒 (北京全式金生物公司，货号 AT311-04)；TB Green® Premix Ex Taq™ (Tli RNaseH Plus) (Takara 公司，货号 A041905)；BeyoPure™ Ultrapure Water (DNase/RNase-Free, Sterile) (碧云天生物技术有限公司，货号 ST876)；反应引物由北京诺赛基因组研究中心有限公司合成。蛋白裂解液 (碧云天生物技术有限公司，货号 P0013)；SDS-PAGE 蛋白上样缓冲液 (碧云天生物技术有限公司，货号 P0286)；Bradford 蛋白浓度测定试剂盒 (碧云天生物技术有限公司，货号 P0006)；BeyoECL 化学发光显色液 (碧云天生物技术有限公司，货号 P0018FM)；PVDF 膜 (默克生物公司，货号 0000159741)；PAGE 凝胶快速制备试剂盒 (上海雅酶生物医药科技有限公司，货号 PG112)；甲醇 (麦克林生物科技有限公司，货号 M813895)；蛋白 Marker (赛默飞世尔科技有限公司，货号 FBP-C520)；10× 免冰浴快速转膜缓冲液 (武汉塞维尔生物科技有限公司，货号 G2154)；5× SWE 快速高分辨电泳缓冲液 (武汉塞维尔生物科技有限公司，货号 G2152)； β -肌动蛋白 (β -actin) 抗体 (Proteintech 公司，货号 66009-1-Ig)、鼠源二抗 (Proteintech 公司，货号 SA00001-1)、兔源二抗 (Proteintech 公司，货号 SA00001-2)；c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 抗体

(Cell Signaling Technology 公司, 货号 9252S); p-JNK 抗体 (Cell Signaling Technology 公司, 货号 9251S)。

SpectraMax Mini 酶标检测仪 (美国美谷分子仪器有限公司); DYY-6C 电泳仪 (北京六一生物科技有限公司); Amersham imager 600 凝胶成像仪 (GE Healthcare BIO-Sciences AB); Synergy UV 超纯水仪 (默克集团); FA2204 电子天平 (上海浦春计量仪器有限公司); BHC-1000A2 生物安全柜 (青岛聚创环保集团有限公司); T100 Thermal Cycler PCR 仪 (伯乐生命医学产品有限公司); CFX Connect Optics Module qPCR 仪 (伯乐生命医学产品有限公司); 5418R 小型高速冷冻离心机 (艾本德有限公司); IX73P1F 显微镜 (奥林巴斯); HH-2 数显恒温水浴锅 (江苏科析仪器制造有限公司); Mira FL 细胞荧光分析仪 (上海睿钰生物科技有限公司)。

2.2 动物分组给药与造模

将雄性 BALB/c 小鼠随机分成对照组、模型组、地塞米松组、小儿风热清合剂 (口服液) (5.41、10.80、21.60 mL/kg) 组, 每组 10 只。小儿风热清合剂 (口服液) 采用体表面积换算法, 按照 0.5、1、2 倍临床给药剂量设置组别, 给药剂量分别为 5.41、10.80、21.60 mL/kg。地塞米松组按照 5 mg/kg 的剂量给予地塞米松^[16]; 对照组和模型组给予等量蒸馏水。各组每天 ig 1 次, 连续给药 7 d。末次给药 1 h 后, 采用气管滴注 LPS 法建立小鼠急性肺损伤模型。除对照组外, 其余各组小鼠按 5 mg/kg 剂量经气管内缓慢滴入 LPS 溶液^[17]。小鼠 ip 戊巴比妥钠深度麻醉, 待尾根、后肢、睫毛反射均消失, 呼吸均匀后。将小鼠以头下尾上体位固定, 用镊子轻轻牵出舌头, 吸取 LPS 溶液, 经咽后壁滴入口腔, 迅速捏住鼻孔, 维持 30 s, 待液体全部吸入鼻腔, 放入笼中让其自然苏醒。对照组以同样方式滴入等体积无菌生理盐水。为验证造模是否成功, 造模后持续观察小鼠活动状态。造模后 4~6 h, 模型组小鼠出现呼吸急促、蜷缩少动等现象; 造模 24 h 后处死小鼠, 取肺组织进行苏木精-伊红 (HE) 染色, 可见典型急性肺损伤病理改变, 肺泡壁增厚、中性粒细胞浸润、肺泡腔内出血及炎性渗出, 表明本模型制备成功。

2.3 动物取材

造模 24 h 后小鼠分别麻醉处死, 打开胸腔, 迅速取出小鼠肺组织, 平均分为 4 份, 1 份于通用型

组织固定液中固定, 1 份放置于无 RNA 酶离心管中, 剪碎后加入 1 mL Trizol 试剂, 另外 2 份分别于液氮速冻后, 放置于无 RNA 酶离心管中后于 -80 °C 冰箱保存。各组 10 只小鼠均完成造模、给药与取材, 无动物死亡或剔除。后续各项检测按随机数字表法从每组已取材样本中抽取独立生物学重复。

2.4 肺组织转录组分析

取对照组、模型组、小儿风热清合剂 (口服液) 10.80 mL/kg 组小鼠肺组织, 提取总 RNA, 按照 ABclonal mRNA-seq Lib Prep Kit (ABclonal, China) 说明书制备 PE 文库。在 Illumina Novaseq 6000/MGISEQ-T7 测序平台上进行测序, 测序结果进行生物信息学分析。首先过滤掉低质量 (低质量, 碱基质量值 ≤ 25 的碱基数占整个 reads 60% 以上) 和 N (N 表示无法确定碱基信息) 比例大于 5% 的 reads, 获得可用于后续分析的 clean reads。使用 HISAT2 软件 (<http://daehwankimlab.github.io/hisat2/>) 将 clean reads 与参考基因组进行比对, 获得用于后续分析的 mapped reads。使用 Feature Counts (<http://subread.sourceforge.net/>) 计算比对到每个基因的 read 数, 根据基因的长度计算每个基因的 FPKM 值。根据基因表达量变化倍数 (FC) 和 P 值进行差异分析, 并使用 R 语言 (<https://www.r-project.org/>) 中的 clusterProfiler 进行 GO 和 KEGG 富集分析, 并对结果进行可视化。

2.5 HE 染色实验

将固定好的组织修剪并去除周围脂肪, 梯度乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡包埋, 采用组织切片机进行切片, 厚度为 4~5 μm , 经脱蜡处理后, 分别用苏木素和伊红进行染色, 最终完成封片。所有切片在显微镜下系统观察, 评估各组小鼠肺组织肺泡充血出血、肺泡腔或血管壁中性粒细胞浸润或聚集、肺泡壁增厚和肺组织实化方面的病理变化。在形态学观察基础上, 参考文献方法^[18]并结合 LPS 诱导急性肺损伤模型的主要病理特点, 采用肺组织病理半定量评分方法对肺损伤程度进行评价, 见表 1。对①肺泡充血出血、②肺泡腔或血管壁中性粒细胞浸润或聚集、③肺泡壁增厚和④肺组织实化 4 项指标分别按病变程度评分: 0 分为无病变或病变非常轻微, 1 分为轻度病变, 2 分为中度病变, 3 分为重度病变, 4 分为极重度病变。4 项评分相加作为肺损伤总评分, 总分为 0~16 分, 评分越高表示肺组织损伤程度越重。病理评分由不知晓样本分组信息的

表 1 肺组织病理评分标准

Table 1 Scoring criteria for lung histopathological evaluation

计分	肺泡充血出血	中性粒细胞浸润或聚集	肺泡壁增厚	肺组织实化
0	无	无	无	无
1	病变范围<25%	散在少量	局部轻微增厚	病变范围<25%
2	病变范围≥25%~<50%	较多, 呈灶性分布	弥漫性增厚	病变范围≥25%~<50%
3	病变范围≥50%~<75%	大量, 呈片状聚集	明显增厚, 肺泡腔狭	病变范围≥50%~<75%
4	病变范围≥75%	大量聚集融合成团	极度增厚, 肺泡腔闭塞	病变范围≥75%

评价者完成。

2.6 肺组织 *IL-6*、*IL-1β*、肿瘤坏死因子- α (*TNF- α*) mRNA 表达水平测定

取-80℃储存的小鼠肺组织, 剪刀剪碎, 加 1mL Trizol 于冰水浴中超声破碎, 加入三氯甲烷分相, 离心取水相 400 μ L, 加入异丙醇进行醇沉, 并用 75% 乙醇进一步纯化 RNA。使用全式金 TransScript One-Step gDNA Removal and cDNA Synthesis SuperMix TransScript 一步法去除 gDNA 及

第一链 cDNA 合成试剂盒, 进行第一链 cDNA 合成。使用 Takara Bio 的 TB Green® Premix Ex Taq™ (Tli RNaseH Plus) 试剂盒进行实时荧光定量 PCR 实验 (RT-PCR 实验), 检测不同组别小鼠肺组织中 *IL-6*、*IL-1β*、*TNF- α* mRNA 表达水平, 相关引物序列见表 2, qRT-PCR 反应程序见表 3。

2.7 肺组织 JNK 蛋白表达情况检测

取-80℃储存的小鼠肺组织, 剪刀剪碎, 加蛋白裂解液于冰浴中超声破碎后, 离心后取蛋白上清

表 2 引物序列

Table 2 Primer sequences

引物名称	正向引物 (5'-3')	反向引物 (5'-3')
<i>β-actin</i>	CATCCGTAAAGACCTCTATGCCAAC	ATGGAGCCACCGATCCACC
<i>IL-1β</i>	TGGACCTTCCAGGATGAGGACA	GTTTCATCTCGGAGCCTGTAGTG
<i>IL-6</i>	TACCACTTCACAAGTCGGAGGC	CTGCAAGTGCATCATCGTTGTTC
<i>TNF-α</i>	GGTGCCTATGTCTCAGCCTCTT	GCCATAGAACTGATGAGAGGGAG

表 3 qRT-PCR 反应程序

Table 3 qRT-PCR reaction protocol

步骤	反应温度	反应时间	循环次数
预变性	95℃	3 min	1
变性	95℃	15 s	40
退火	58℃	15 s	
延伸	72℃	15 s	
熔解曲线	65℃升温至 95℃, 每 5 s 增加 0.5℃		1

液, 用 Bradford 蛋白浓度测定试剂盒进行定量, 并加入 4 倍量 5×SDS-PAGE 蛋白上样缓冲液。通过 SDS-PAGE 快速凝胶电泳分离样品并将蛋白转移到 PVDF 膜上, 用 5% 的脱脂牛奶封闭, 分别加入 β -actin、JNK、p-JNK 抗体 4℃孵育过夜, 用 TBST 洗膜 3 次, 在室温下与二抗孵育, 并用 TBST 洗膜 3 次, 最后滴加 ECL 化学发光显色液, 通过 Amersham imager 600 凝胶成像仪进行显影并拍照。使用 Image J 分析各条带灰度值, 计算目的蛋白的

相对表达量。

2.8 统计学分析

计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间数据结果采用 GraphPad Prism 软件进行单因素方差分析并作图, 两组间采用 *t* 检验比较分析。

3 网络药理学分析

3.1 小儿风热清合剂 (口服液) 活性成分分析

本研究对小儿风热清合剂 (口服液) 所含 17 味药材进行 TCMSP、ETCM、HIT2.0 数据库检索, 并按照 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 进行筛选, 共获得 284 种潜在活性成分, 见表 4。利用 Cytoscape 构建“药材-活性成分”网络, 结果显示, 小儿风热清合剂 (口服液) 具有多药味、多成分协同作用的特征, 见图 1。

3.2 PPI 网络构建和核心靶点分析

使用关键字“acute pneumonia”, 在 GeneCards、OMIM、TTD 数据库中进行检索, 将所

表 4 小儿风热清合剂(口服液)活性成分基本信息

Table 4 Basic information of active components of Xiao'er Fengre Qing Mixture (Oral Liquid)

序号	成分名称	OB/%	DL	来源药材
1	(-)-(3R,8S,9R,9aS,10aS)-9-ethenyl-8-(beta-d-glucopyranosyloxy)-2,3,9,9a,10,10a-hexahydro-5-oxo-5H,8H-pyrano[4,3-D]oxazolo[3,2-a]pyridine-3-carboxylic acid_qt	87.47	0.23	金银花
2	ioniceracetalides b_qt	61.19	0.19	金银花
3	centauroside_qt	55.79	0.50	金银花
4	caerulose c	55.64	0.73	金银花
5	secologanic dibutylacetal_qt	53.65	0.29	金银花
6	5-hydroxy-7-methoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl) chromone	51.96	0.41	金银花、栀子
7	dinethylsecologanoside	48.46	0.48	金银花
8	kryptoxanthin	47.25	0.57	金银花
9	quercetin	46.43	0.28	金银花、连翘、柴胡、牛蒡子、栀子、枳壳、甘草
10	7-epi-vogeloside	46.13	0.58	金银花
11	ethyl linolenate	46.10	0.20	金银花
12	zinc03978781	43.83	0.76	金银花
13	stigmasterol	43.83	0.76	金银花、板蓝根、柴胡、荆芥穗、黄芩、栀子、赤芍、芦根、苦杏仁
14	phytofluene	43.18	0.50	金银花
15	xylostosidine	43.17	0.64	金银花
16	mandenol	42.00	0.19	金银花、栀子、防风
17	kaempferol	41.88	0.24	金银花、连翘、柴胡、牛蒡子、栀子、枳壳、甘草
18	eriodictiol (flavanone)	41.35	0.24	金银花、黄芩
19	beta-carotene	37.18	0.58	金银花、牛蒡子
20	beta-sitosterol	36.91	0.75	金银花、连翘、板蓝根、牛蒡子、黄芩、栀子、赤芍、枳壳、防风、甘草
21	hederagenin	36.91	0.75	金银花
22	luteolin	36.16	0.25	金银花、连翘、薄荷、牛蒡子、荆芥穗、桔梗
23	chryseriol	35.85	0.27	金银花
24	4,5'-retro-.beta.,.beta.-carotene-3,3'-dione, 4',5'-didehydro-	31.22	0.55	金银花
25	(-)-phillygenin	95.04	0.57	连翘
26	acon1_001697	85.12	0.57	连翘
27	forsythinol	81.25	0.57	连翘
28	onjixanthone i	79.16	0.30	连翘
29	bicuculline	69.67	0.88	连翘
30	(2R,3R,4S)-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-7-methoxy-2,3-dimethylol-tetralin-6-ol	66.51	0.39	连翘
31	(+)-pinoresinol monomethyl ether-4-D-beta-glucoside_qt	61.20	0.57	连翘
32	mairin	55.38	0.78	连翘、苦杏仁、甘草
33	(+)-pinoresinol monomethyl ether	53.08	0.57	连翘
34	(3R,4R)-3,4-bis[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]oxolan-2-one	52.30	0.48	连翘、牛蒡子
35	isorhamnetin	49.60	0.31	连翘、柴胡、甘草
36	adhyperforin	44.03	0.61	连翘
37	hyperforin	44.03	0.60	连翘
38	lactucasterol	40.99	0.85	连翘
39	20(S)-dammar-24-ene-3 β ,20-diol-3-acetate	40.23	0.82	连翘
40	phillyrin	36.40	0.86	连翘
41	arctiin	34.45	0.84	连翘、牛蒡子
42	3beta-acetyl-20,25-epoxydammarane-24alpha-ol	33.07	0.79	连翘
43	wogonin	30.68	0.23	连翘、柴胡、黄芩、栀子、防风

表 4 (续)

序号	成分名称	OB/%	DL	来源药材
44	glycyrol	90.78	0.67	板蓝根、苦杏仁、甘草
45	3-[[[(2R,3R,5R,6S)-3,5-dihydroxy-6-(1H-indol-3-yloxy)-4-oxooxan-2-yl]methoxy]-3-oxopropanoic acid	85.87	0.47	板蓝根
46	neohesperidin_qt	71.17	0.27	板蓝根
47	hesperetin	70.31	0.27	板蓝根、荆芥穗、枳壳
48	(E)-3-(3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzylidene)-2-indolinone	65.17	0.25	板蓝根
49	2-(9-((3-methyl-2-oxopent-3-en-1-yl)oxy)-2-oxo-1,2,8,9-tetrahydrofuro[2,3-H]quinolin-8-yl)propan-2-yl acetate	64.00	0.57	板蓝根
50	sinoacutine	63.39	0.53	板蓝根
51	hydroxyindirubin	63.37	0.30	板蓝根
52	(-)-taxifolin	60.51	0.27	板蓝根
53	isaindigodione	60.12	0.41	板蓝根
54	(E)-3-(3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzylidene)-2-indolinone	57.18	0.25	板蓝根
55	(E)-2-[(3-indole)cyanomethylene-]-3-indolinone	54.59	0.32	板蓝根
56	glucobrassicin	53.64	0.48	板蓝根
57	3-[(3,5-dimethoxy-4-oxo-1-cyclohexa-2,5-dienylidene)methyl]-2,4-dihydro-1H-pyrrolo[2,1-b]quinazolin-9-one	51.84	0.56	板蓝根
58	3-[2'-(5'-hydroxymethyl) furyl]-1(2H)-isoquinolinone-7-O-beta-D-glucoside_qt	51.74	0.18	板蓝根
59	sinensetin	50.56	0.45	板蓝根、枳壳
60	indirubin	48.59	0.26	板蓝根
61	(2Z)-2-(2-oxoindolin-3-ylidene)indolin-3-one	48.40	0.26	板蓝根
62	6-(3-oxoindolin-2-ylidene)indolo[2,1-b]quinazolin-12-one	45.28	0.89	板蓝根
63	2-O-beta-D-glucopyranosyl-2h-1,4-benzoxazin-3(4H)-one	43.62	0.31	板蓝根
64	zinc03860434	43.59	0.35	板蓝根
65	stigmasta-5,22-diene-3beta,7alpha-diol	43.04	0.82	板蓝根
66	stigmasta-5,22-diene-3beta,7beta-diol	42.56	0.83	板蓝根
67	glucobrassicin-1-sulfonate_qt	42.52	0.24	板蓝根
68	linarin	39.84	0.71	板蓝根、薄荷、荆芥穗、黄芩、桔梗
69	indigo	38.20	0.26	板蓝根
70	clr	37.87	0.68	板蓝根、苦杏仁
71	ineketone	37.14	0.30	板蓝根
72	poriferast-5-en-3beta-ol	36.91	0.75	板蓝根
73	sitosterol	36.91	0.75	板蓝根、薄荷、荆芥穗、黄芩、赤芍、苦杏仁、防风、甘草
74	pinorensinol-4-O-beta-D-aposyl-beta-D-glucopyranoside	36.45	0.51	板蓝根
75	24-ethylcholest-4-en-3-one	36.08	0.76	板蓝根
76	rosasterol	35.87	0.75	板蓝根
77	acacetin	34.97	0.24	板蓝根、薄荷、荆芥穗、黄芩、桔梗
78	beta-sitosterol dodecantate	34.57	0.57	板蓝根
79	quindoline	33.17	0.22	板蓝根
80	dfv	32.76	0.18	板蓝根、甘草
81	isovitexin	31.29	0.72	板蓝根、淡竹叶、枳壳
82	dinatin	30.97	0.27	板蓝根
83	eupatorin	30.23	0.37	板蓝根、栀子
84	aloe-emodin	83.38	0.24	薄荷
85	eriodictyol	71.79	0.24	薄荷、黄芩
86	naringenin	59.29	0.21	薄荷、枳壳、甘草
87	genkwanin	37.13	0.24	薄荷
88	fortunellin	35.65	0.74	薄荷
89	diosmetin	31.14	0.27	薄荷、栀子
90	sainfuran	79.91	0.23	柴胡

表 4 (续)

序号	成分名称	OB/%	DL	来源药材
91	cubebin	57.13	0.64	柴胡
92	areapillin	48.96	0.41	柴胡
93	octalupine	47.82	0.28	柴胡
94	longikaurin a	47.72	0.53	柴胡
95	(+)-anomalin	46.06	0.66	柴胡
96	α -spinasterol	42.98	0.76	柴胡、桔梗
97	linoleyl acetate	42.10	0.20	柴胡
98	baicalin	40.12	0.75	柴胡、黄芩、赤芍
99	3,5,6,7-tetramethoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)chromone	31.97	0.59	柴胡
100	troxerutin	31.60	0.28	柴胡
101	saikosaponin c_qt	30.50	0.63	柴胡
102	petunidin	30.05	0.31	柴胡
103	neoarctin a	39.99	0.27	牛蒡子
104	supraene	33.55	0.42	牛蒡子、黄芩、栀子
105	cynarin(e)	31.76	0.68	牛蒡子
106	pectolarigenin	41.17	0.30	荆芥穗
107	(6Z,10E,14E,18E)-2,6,10,15,19,23-hexamethyltetracos-2,6,10,14,18,22-hexaene	33.55	0.42	荆芥穗、苦杏仁
108	schizonepetoside b	31.02	0.28	荆芥穗
109	neobaicalein	104.34	0.44	黄芩
110	panicolin	76.26	0.29	黄芩
111	5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavanone	74.24	0.26	黄芩
112	skullcapflavone ii	69.51	0.44	黄芩
113	2,6,2',4'-tetrahydroxy-6'-methoxychaleone	69.04	0.22	黄芩
114	dihydrooroxylin	66.06	0.23	黄芩
115	(2R)-7-hydroxy-5-methoxy-2-phenylchroman-4-one	55.23	0.20	黄芩
116	salvigenin	49.07	0.33	黄芩
117	ent-epicatechin	48.96	0.24	黄芩
118	5,2',6'-trihydroxy-7,8-dimethoxyflavone	45.05	0.33	黄芩
119	moslosooflavone	44.09	0.25	黄芩
120	diop	43.59	0.39	黄芩
121	bis[(2S)-2-ethylhexyl] benzene-1,2-dicarboxylate	43.59	0.35	黄芩
122	epiberberine	43.09	0.78	黄芩
123	oroxylin a	41.37	0.23	黄芩
124	carthamidin	41.15	0.24	黄芩
125	dihydrobaicalin_qt	40.04	0.21	黄芩
126	norwogonin	39.40	0.21	黄芩
127	11,13-eicosadienoic acid, methyl ester	39.28	0.23	黄芩
128	dihydrooroxylin a	38.72	0.23	黄芩
129	rivularin	37.94	0.37	黄芩
130	5,2',5'-trihydroxy-6,7,8-trimethoxyflavone	37.49	0.43	黄芩
131	5,8,2'-trihydroxy-7-methoxyflavone	37.01	0.27	黄芩
132	5,7,2',6'-tetrahydroxyflavone	37.01	0.24	黄芩
133	5,7,4'-trihydroxy-6-methoxyflavanone	36.63	0.27	黄芩
134	5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavone	36.56	0.27	黄芩
135	5,7,2,5-tetrahydroxy-8,6-dimethoxyflavone	33.82	0.45	黄芩
136	baicalein	33.52	0.21	黄芩、赤芍
137	5,2'-dihydroxy-6,7,8-trimethoxyflavone	31.71	0.35	黄芩
138	coptisine	30.67	0.86	黄芩
139	sudan III	84.07	0.59	栀子
140	3-methylkempferol	60.16	0.26	栀子
141	gbgb	45.58	0.83	栀子
142	isoimperatorin	45.46	0.23	栀子、防风
143	crocetin	35.30	0.26	栀子

表 4 (续)

序号	成分名称	OB/%	DL	来源药材
144	ammidin	34.55	0.22	梔子、防风
145	(4aS,6aR,6aS,6bR,8aR,10R,12aR,14bS)-10-hydroxy-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptamethyl-1,3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14b-tetradecahydronicene-4a-carboxylic acid	32.03	0.76	梔子
146	cis-dihydroquercetin	66.44	0.27	桔梗
147	2-O-methyl-3-O-β-D-glucopyranosyl platycogenate a	45.15	0.25	桔梗
148	robinin	39.84	0.71	桔梗
149	dimethyl 2-O-methyl-3-O-a-D-glucopyranosyl platycogenate a	39.21	0.25	桔梗
150	paeoniflorgenone	87.59	0.37	赤芍
151	paeoniflorin_qt	68.18	0.40	赤芍
152	albiflorin_qt	66.64	0.33	赤芍
153	paeoniflorigenone	65.33	0.37	赤芍
154	1-O-beta-D-glucopyranosylpaeonisuffrone_qt	65.08	0.35	赤芍
155	evofolinb	64.74	0.22	赤芍
156	9-ethyl-neo-paeoniaflorin a_qt	64.42	0.30	赤芍
157	(2R,3R)-4-methoxyl-distylin	59.98	0.30	赤芍
158	4-ethyl-paeoniflorin_qt	56.87	0.44	赤芍
159	4-O-methyl-paeoniflorin_qt	56.70	0.43	赤芍
160	(+)-catechin	54.83	0.24	赤芍、苦杏仁
161	paeoniflorin	53.87	0.79	赤芍、枳壳
162	lactiflorin	49.12	0.80	赤芍
163	ellagic acid	43.06	0.43	赤芍
164	campest-5-en-3beta-ol	37.58	0.71	赤芍
165	stigmast-7-en-3-ol	37.42	0.75	赤芍
166	1-O-beta-D-glucopyranosyl-8-O-benzoylpaeonisuffrone_qt	36.01	0.30	赤芍
167	ethyl oleate (nf)	32.40	0.19	梔子、赤芍
168	8-debenzoylpaeonidanin	31.74	0.45	赤芍
169	benzoyl paeoniflorin	31.27	0.75	赤芍
170	isobenzoylpaeoniflorin	31.14	0.54	赤芍
171	(1S,2S,4R)-trans-2-hydroxy-1,8-cineole-b-d-glucopyranoside	30.25	0.27	赤芍
172	l-spd	87.35	0.54	苦杏仁
173	machiline	79.64	0.24	苦杏仁
174	phaseol	78.77	0.58	苦杏仁、甘草
175	ziziphin_qt	66.95	0.62	苦杏仁
176	liquiritin	65.69	0.74	苦杏仁、甘草
177	estrone	53.56	0.32	苦杏仁
178	glabridin	53.25	0.47	苦杏仁、甘草
179	spinasterol	42.98	0.76	桔梗、赤芍、苦杏仁
180	11,14-eicosadienoic acid	39.99	0.20	苦杏仁
181	diisooctyl succinate	31.62	0.23	苦杏仁
182	gondoic acid	30.70	0.20	苦杏仁
183	taraxerol	38.40	0.77	淡竹叶
184	nobiletin	61.67	0.52	枳壳
185	eucalyptol	60.62	0.32	枳壳
186	neohesperidin	57.44	0.27	枳壳
187	marmin	38.23	0.31	枳壳
188	divaricacaid	87.00	0.32	防风
189	(2R,3R)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-5-methoxy-2-methylol-2,3-dihydropyrano[5,6-h][1,4]benzodioxin-9-one	68.83	0.66	防风
190	anomalin	59.65	0.66	防风
191	nodakenin	57.12	0.69	防风
192	11-hydroxy-sec-O-beta-D-glucosylhamaudol_qt	50.24	0.27	防风
193	deltoin	46.69	0.37	防风
194	phelloptorin	43.39	0.28	防风

表 4 (续)

序号	成分名称	OB/%	DL	来源药材
195	phellopterin	40.19	0.28	防风
196	methyl icoso-11,14-dienoate	39.67	0.23	防风
197	decursin	39.27	0.38	防风
198	5-O-methylvisamminol	37.99	0.25	防风
199	prangenidin	36.31	0.22	防风
200	ledebouriellol	32.05	0.51	防风
201	divaricatol	31.65	0.38	防风
202	7,2',4'-trihydroxy-5-methoxy-3-arylcoumarin	83.71	0.27	甘草
203	licopyranocoumarin	80.36	0.65	甘草
204	shinpterocarpin	80.30	0.73	甘草
205	licochalcone b	76.76	0.19	苦杏仁、甘草
206	glyasperin f	75.84	0.54	甘草
207	inermine	75.18	0.54	甘草
208	vestitol	74.66	0.21	甘草
209	glyasperins m	72.67	0.59	甘草
210	(2R)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one	71.12	0.18	甘草
211	1-methoxyphaseollidin	69.98	0.64	甘草
212	formononetin	69.67	0.21	甘草
213	3-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-8-(3-methylbut-2-enyl) chromone	66.37	0.41	甘草
214	glyasperin b	65.22	0.44	甘草
215	glepidotin b	64.46	0.34	甘草
216	licoricone	63.58	0.47	甘草
217	1,3-dihydroxy-8,9-dimethoxy-6-benzofurano[3,2-c] chromenone	62.90	0.53	甘草
218	glypallichalcone	61.60	0.19	甘草
219	glyzaglabrin	61.07	0.35	甘草
220	gancaonin g	60.44	0.39	甘草
221	(2S)-6-(2,4-dihydroxyphenyl)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-methoxy-2,3-dihydrofuro[3,2-g]chromen-7-one	60.25	0.63	甘草
222	3-(2,4-dihydroxyphenyl)-8-(1,1-dimethylprop-2-enyl)-7-hydroxy-5-methoxy-coumarin	59.62	0.43	甘草
223	licoagrocarpin	58.81	0.58	甘草
224	8-(6-hydroxy-2-benzofuranyl)-2,2-dimethyl-5-chromenol	58.44	0.38	甘草
225	pinocembrin	57.56	0.20	甘草
226	licoagroisoflavone	57.28	0.49	甘草
227	xambioona	54.85	0.87	甘草
228	dehydroglyasperins c	53.82	0.37	甘草
229	8-prenylated eriodictyol	53.79	0.40	甘草
230	glabranin	52.90	0.31	甘草
231	glycyrin	52.61	0.47	甘草
232	fisetin	52.60	0.24	甘草
233	glabrone	52.51	0.50	甘草
234	licoisoflavanone	52.47	0.54	甘草
235	lupiwighteone	51.64	0.37	甘草
236	gancaonin a	51.08	0.40	甘草
237	jaranol	50.83	0.29	甘草
238	kanzonols w	50.48	0.52	甘草
239	gancaonin h	50.10	0.78	甘草
240	licochalcone g	49.25	0.32	甘草
241	medicarpin	49.22	0.34	甘草
242	gancaonin b	48.79	0.45	甘草
243	semilicoisoflavone b	48.78	0.55	甘草
244	1,3-dihydroxy-9-methoxy-6-benzofurano[3,2-c]chromenone	48.14	0.43	甘草
245	calycosin	47.75	0.24	甘草
246	quercetin der	46.45	0.33	甘草

表 4 (续)

序号	成分名称	OB/%	DL	来源药材
247	glabrene	46.27	0.44	甘草
248	(E)-3-[3,4-dihydroxy-5-(3-methylbut-2-enyl)phenyl]-1-(2,4-dihydroxyphenyl)prop-2-en-1-one	46.27	0.31	甘草
249	3'-methoxyglabridin	46.16	0.57	甘草
250	glyasperin c	45.56	0.40	甘草
251	galangin	45.55	0.21	甘草
252	isolicoflavonol	45.17	0.42	甘草
253	glepidotin a	44.72	0.35	甘草
254	isoglycyrol	44.70	0.84	甘草
255	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-6-(3-methylbut-2-enyl)chromone	44.15	0.41	甘草
256	3'-hydroxy-4'-O-methylglabridin	43.71	0.57	甘草
257	eurycarpin a	43.28	0.37	甘草
258	7-methoxy-2-methyl isoflavone	42.56	0.20	甘草
259	lcoisoflavone	41.61	0.42	甘草
260	glycyrrhiza flavonol a	41.28	0.60	甘草
261	18 α -hydroxyglycyrrhetic acid	41.16	0.71	甘草
262	(-)-medicocarpin	40.99	0.95	甘草
263	licochalcone a	40.79	0.29	甘草
264	inflatocoumarin a	39.71	0.33	甘草
265	(E)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-(2,2-dimethylchromen-6-yl)prop-2-en-1-one	39.62	0.35	甘草
266	6-prenylated eriodictyol	39.22	0.41	甘草
267	lcoisoflavone b	38.93	0.55	甘草
268	7-acetoxy-2-methylisoflavone	38.92	0.26	甘草
269	hmo	38.37	0.21	甘草
270	glycyroside	37.25	0.79	甘草
271	(2S)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-8-(3-methylbut-2-enyl)chroman-4-one	36.57	0.32	甘草
272	2-[(3R)-8,8-dimethyl-3,4-dihydro-2h-pyrano[6,5-f]chromen-3-yl]-5-methoxyphenol	36.21	0.52	甘草
273	sigmoidin-b	34.88	0.41	甘草
274	3,22-dihydroxy-11-oxo-delta(12)-oleanene-27-alpha-methoxycarbonyl-29-oic acid	34.32	0.55	甘草
275	licocoumarone	33.21	0.36	甘草
276	licorice glycoside e	32.89	0.27	甘草
277	kanzonol f	32.47	0.89	甘草
278	phaseolinisoflavan	32.01	0.45	甘草
279	isotrifoliol	31.94	0.42	甘草
280	(2S)-2-[4-hydroxy-3-(3-methylbut-2-enyl)phenyl]-8,8-dimethyl-2,3-dihydropyrano[2,3-f]chromen-4-one	31.79	0.72	甘草
281	icos-5-enoic acid	30.70	0.20	甘草
282	gadelaidic acid	30.70	0.20	甘草
283	5,7-dihydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-8-(3-methylbut-2-enyl)chromone	30.49	0.41	甘草
284	euchrenone	30.29	0.57	甘草

得疾病靶点进行合并去重,最终确定急性肺炎的疾病靶点 2 191 个。与小儿风热清合剂(口服液)潜在作用靶点取交集,得到 148 个共同靶点。根据以上交集靶点构建 PPI 网络。如图 2 所示,该 PPI 网络包含 148 个节点,共计 4 194 条相互作用连线,平均连接度为 56.7,平均局部聚类系数为 0.73。进一步借助 Cytoscape 软件对各节点的拓扑参数进行分析,从中筛选出 10 个关键节点蛋白,包括信号转导及转录激活蛋白 3 (STAT3)、p53 肿瘤抑制蛋白 (TP53)、热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1

(HSP90AA1)、表皮生长因子受体 (EGFR)、RAC- α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (Akt1)、JUN 转录因子蛋白 (JUN)、转录因子 p65 (RELA)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、白细胞介素 (IL)-6、丝裂原活化蛋白激酶 3 (MAPK3),核心交集靶点及拓扑参数见表 5。

3.3 GO 功能富集分析和 KEGG 通路分析

将 148 个候选靶点导入 David 数据库,分别进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析,见图 3。在 GO 分析中,富集的生物学过程 (BP) 包括基

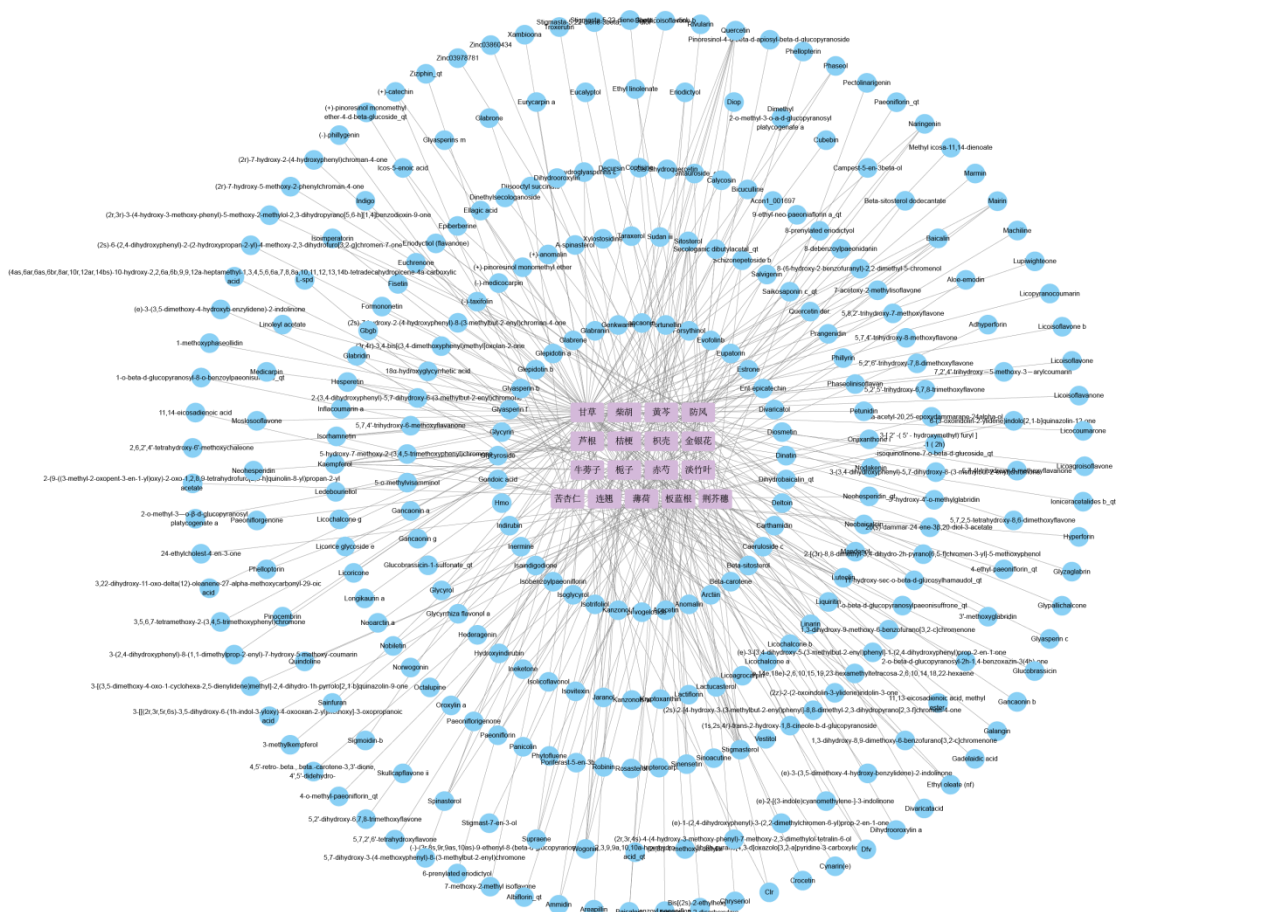


图 1 “药材 - 活性成分”网络图

Fig. 1 “Medicinal material-active ingredient” network diagram

表 5 核心交集靶点及拓扑参数

Table 5 Core intersection targets and topological parameters

靶点	degree 值	接近中心性	介数中心性
STAT3	49	88.416 67	3 053.928 76
TP53	38	81.416 67	1 449.876 57
HSP90AA1	34	79.833 33	1 491.604 88
EGFR	31	79.416 67	1 963.606 05
Akt1	30	76.750 00	605.882 41
JUN	29	74.833 33	643.787 71
RELA	27	74.833 33	757.234 88
MAPK1	27	77.333 33	942.644 02
IL-6	26	74.000 00	620.221 61
MAPK3	24	75.333 33	705.563 45

因表达的正调控、细胞对脂多糖的应答、炎症反应等；富集的细胞组分(CC)包括细胞外区域、蛋白质复合物和细胞质等；分子功能(MF)富集于酶结合、蛋白激酶活性和蛋白结合等。KEGG 通路富集分析显示，小儿风热清合剂(口服液)治疗肺炎的相关通路包括脂质与动脉粥样硬化、糖尿病并发症中的晚期糖基化终产物 - 晚期糖基化终末产物受体 (AGE-

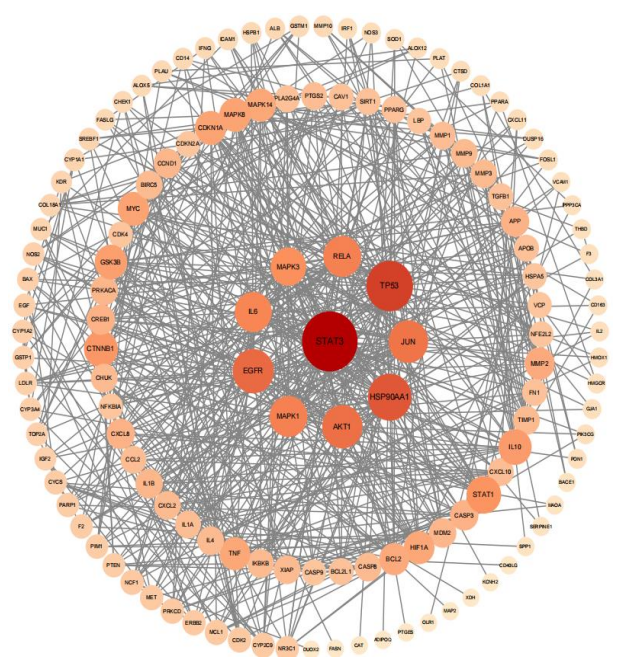


图 2 小儿风热清合剂(口服液)治疗肺炎靶点的 PPI 网络

Fig. 2 PPI network of targets of Xiao'er Fengre Qing Mixture (Oral Liquid) in treatment of pneumonia

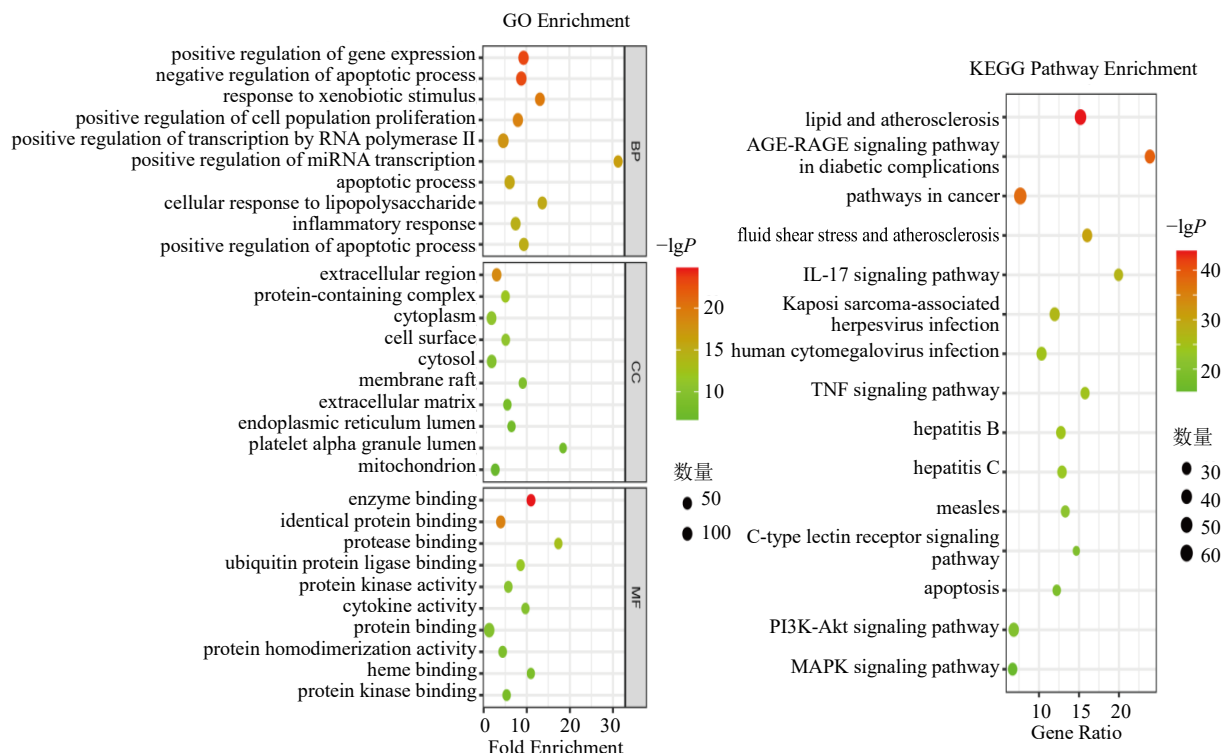


图 3 小儿风热清合剂（口服液）治疗肺炎的 GO 功能富集分析和 KEGG 通路分析

Fig. 3 GO functional enrichment analysis and KEGG pathway analysis of Xiao'er Fengre Qing Mixture (Oral Liquid) in treatment of pneumonia

RAGE) 信号、癌症的通路、IL-17 信号通路、TNF 信号通路和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路等。

3.4 分子对接

为探究活性成分与核心靶点 MAPK10 的结合稳定性,采用分子对接技术分析靶点与活性成分的相互作用。分子对接中通常以结合自由能评价受体与配体的结合亲和性,结合自由能数值越低,二者结合稳定性越强。对接结果表明,共有 195 个活性成分与 MAPK10 的结合自由能小于 -5.0 kcal/mol ($1 \text{ cal}=4.2 \text{ J}$),其中青黛酮、乔松素、黄芩素、 β -胡萝卜素、菜豆素及圣草酚 6 个活性成分的结合自由能均低于 -9.0 kcal/mol ,提示该 6 种成分与 MAPK10 靶点具有优异的结合亲和力,见表 6,活性成分与靶点的分子对接可视化模式见图 4。

4 转录组分析与动物实验验证

4.1 小儿风热清合剂（口服液）对肺炎小鼠肺组织转录的影响

为从整体水平解析小儿风热清合剂（口服液）干预急性肺炎的分子基础,基于转录组数据绘制火山图探究差异表达基因。按照基因表达量变化倍数

表 6 活性成分与 MAPK10 结合自由能

Table 6 Binding free energies of key active components with MAPK10

成分名称	结合自由能/($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$)
青黛酮	-9.5
乔松素	-9.3
黄芩素	-9.3
β -胡萝卜素	-9.2
菜豆素	-9.2
圣草酚	-9.1

大于等于 2 ($|\log_2 \text{FC}| \geq 1$) 且 $P < 0.05$ 进行筛选。结果显示,与对照组相比,模型组小鼠肺组织中有 835 个基因表达量发生变化,其中 428 个基因表达下调、407 个基因表达上调;与模型组相比,小儿风热清合剂（口服液）组小鼠肺组织中有 275 个基因表达量发生变化,其中 208 个基因表达下调、67 个基因表达上调,显示药物干预可显著调节 LPS 诱导的部分异常基因表达,见图 5。

对小儿风热清合剂（口服液）干预后的差异表达基因进行 GO 和 KEGG 富集分析。GO 结果显示,

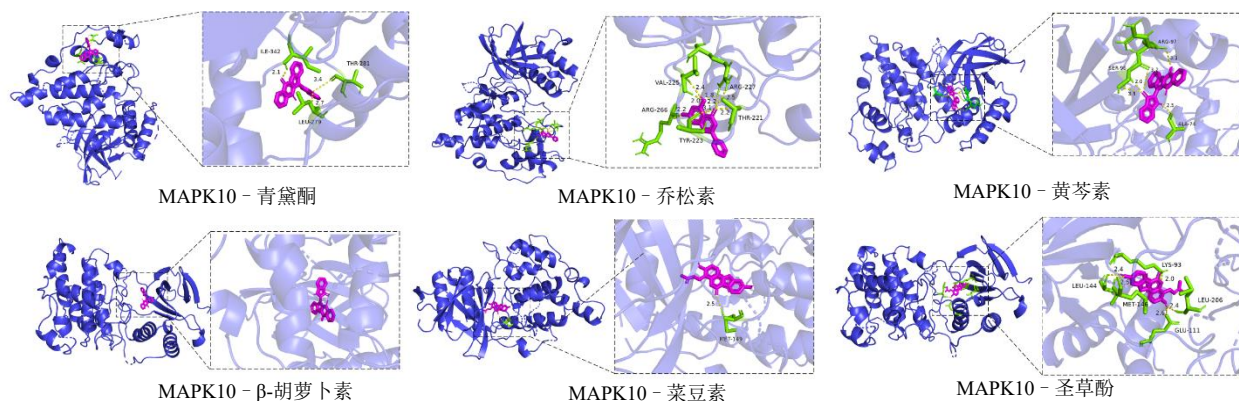


图 4 分子对接模式图

Fig. 4 Molecular docking pattern diagram

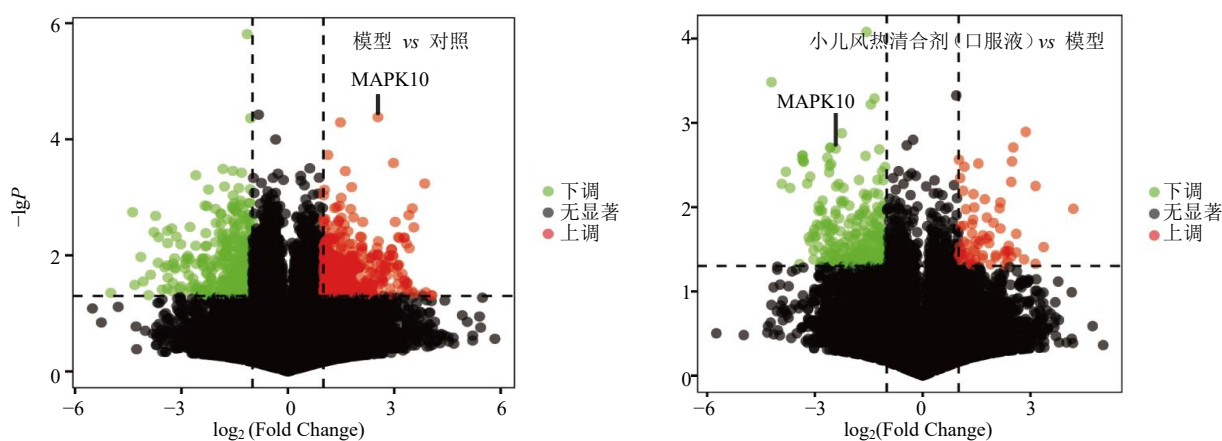


图 5 差异基因火山图

Fig. 5 Volcano plot of differentially expressed genes

差异基因主要富集于免疫炎症反应、细胞趋化与分泌、细胞因子活性等 BP, 提示小儿风热清合剂(口服液)对肺组织炎症细胞募集及炎症介质释放具有重要调节作用。KEGG 分析显示, 差异基因主要涉及 TNF 信号通路、IL-17 信号通路、核因子- κ B(NF- κ B) 信号通路、NOD 样受体信号通路及 p53 信号通路等。上述通路均与炎症放大、细胞应激及组织损伤密切相关, 说明小儿风热清合剂(口服液)改善 LPS 诱导急性肺炎并非依赖单一因子调节, 而是通过多通路协同作用维持肺组织炎症稳态, 见图 6。

为明确小儿风热清合剂(口服液)调控肺炎的潜在关键靶点, 本研究对转录组差异基因与网络药理学靶点进行了交叉筛选。韦恩图分析显示, 对照组 vs 模型组与模型组 vs 小儿风热清组共筛选出 45 个受药物回调的共性差异基因, 提示这些基因在小儿风热清改善肺部炎症损伤中发挥重要作用。进一步将上述回调基因与网络药理学预测靶点进行交集分析, 筛得 1 个共同基因, 即 *MAPK10*, 该基因

可能是小儿风热清合剂(口服液)治疗肺炎的关键潜在靶点, 见图 7。

4.2 小儿风热清合剂(口服液)改善 LPS 诱导的小鼠急性肺炎的实验验证

4.2.1 小儿风热清合剂(口服液)对小鼠肺组织病理形态的影响 HE 染色结果显示, 对照组小鼠肺组织结构完整, 肺泡腔清晰, 肺泡壁薄且排列规则, 未见明显炎性细胞浸润及出血改变。模型组小鼠肺组织出现典型急性肺炎损伤, 主要表现为肺泡壁增厚, 淋巴细胞与中性粒细胞大量浸润, 并伴有肺泡充血及局部出血。与模型组相比, 地塞米松组肺组织病理损伤明显减轻, 肺泡结构较为完整, 炎症细胞浸润、肺泡增厚及出血程度均有所改善。经小儿风热清合剂(口服液)干预后, 上述病理损伤均有不同程度缓解, 其中小儿风热清合剂(口服液)10.80、21.60 mL/kg 组改善较明显, 炎症细胞浸润和肺泡壁增厚程度显著减轻, 整体病理形态接近地塞米松组, 见图 8。肺组织病理评分结果与形态学

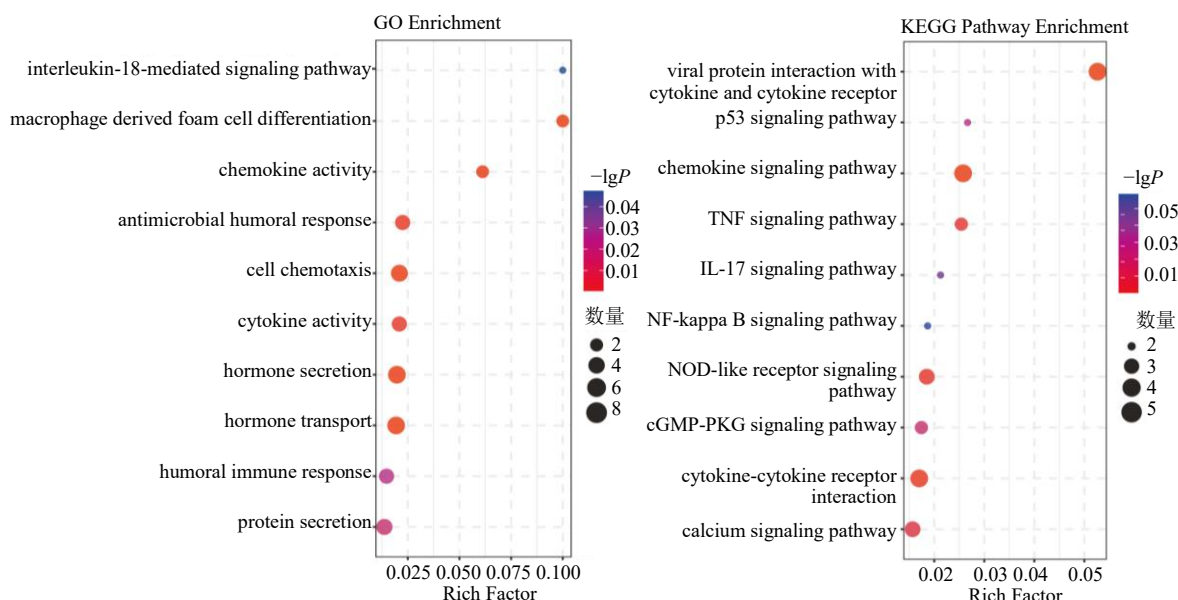


图 6 差异表达基因 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析气泡图

Fig. 6 Differentially expressed genes bubble plot of GO enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis

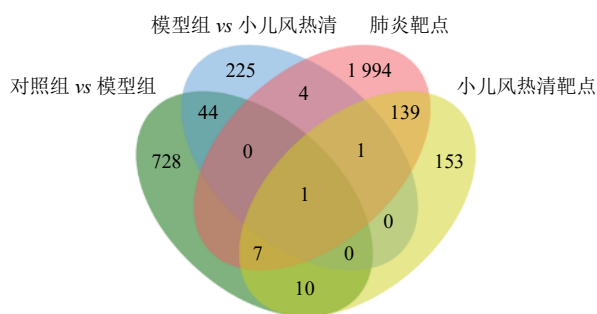


图 7 网络药理学与转录组学交集基因

Fig. 7 Intersection genes between network pharmacology and transcriptomics

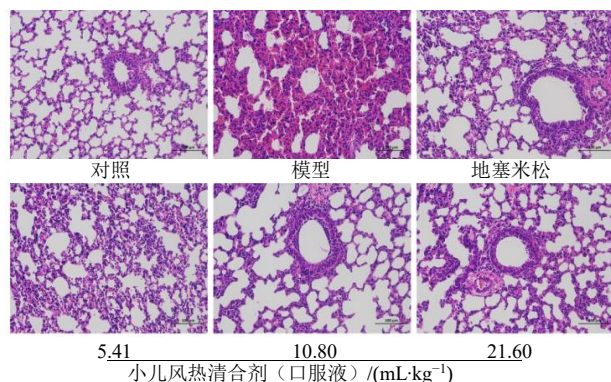


图 8 各组小鼠肺组织病理形态 ($\times 200$, 标尺长 $100 \mu\text{m}$)

Fig. 8 Histopathological morphology of lung tissue in each group of mice ($\times 200$, scale bar $100 \mu\text{m}$)

观察一致, 与模型组相比, 小儿风热清合剂 (口服液) 各剂量组肺损伤评分均明显降低 ($P < 0.01$ 、

0.001), 见表 7。结果表明, 小儿风热清合剂 (口服液) 可减轻 LPS 诱导的肺组织病理损伤, 对模型小鼠的肺组织具有保护作用。

表 7 各组小鼠肺组织病理评分 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 7 Histopathological scores of lung tissue in each group of mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量	病理总评分
对照	—	0.90 ± 0.74
模型	—	$7.50 \pm 1.27^{***}$
地塞米松	$5.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	$3.70 \pm 1.34^{###}$
小儿风热清合剂	$5.41 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$	$5.10 \pm 1.20^{##}$
(口服液)	$10.80 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$	$2.80 \pm 1.48^{###}$
	$21.60 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$	$1.60 \pm 1.08^{###}$

与对照组比较: $***P < 0.001$; 与模型组比较: $^{##}P < 0.01$ $^{###}P < 0.001$ 。

$***P < 0.001$ vs control group; $^{##}P < 0.01$ $^{###}P < 0.001$ vs model group.

4.2.2 小儿风热清合剂 (口服液) 对小鼠肺部炎症反应的影响 采用 qRT-PCR 检测小鼠肺组织炎症因子 $IL-6$ 、 $IL-1\beta$ 、 $TNF-\alpha$ 的表达水平。结果显示, 与模型组相比, 小儿风热清合剂 (口服液) 各剂量组中 $IL-6$ 、 $IL-1\beta$ 、 $TNF-\alpha$ mRNA 表达水平均显著下降 ($P < 0.01$ 、 0.001), 见表 8。结果表明, 小儿风热清合剂 (口服液) 可抑制 LPS 诱导的促炎因子过度表达, 缓解肺部炎症反应。

4.2.3 小儿风热清合剂 (口服液) 对小鼠肺组织 JNK 蛋白水平影响 MAPK10 编码 c-Jun N 端激酶

表 8 各组小鼠肺组织中 *IL-6*、*IL-1β*、*TNF-α* mRNA 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 4$)

Table 8 Comparison of relative mRNA expression levels of *IL-6*, *IL-1β*, and *TNF-α* in lung tissue of mice in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 4$)

组别	剂量	mRNA 表达量		
		<i>IL-1β</i>	<i>IL-6</i>	<i>TNF-α</i>
对照	—	1.06 ± 0.36	1.29 ± 1.21	1.02 ± 0.24
模型	—	11.18 ± 2.28***	5.92 ± 0.47***	6.27 ± 1.08***
地塞米松	5.0 mg·kg ⁻¹	3.47 ± 0.71###	1.87 ± 0.58###	3.23 ± 0.56##
小儿风热清合剂（口服液）	5.41 mL·kg ⁻¹	2.58 ± 1.54###	4.30 ± 0.25###	3.86 ± 1.58##
	10.80 mL·kg ⁻¹	3.10 ± 0.50###	2.92 ± 1.19###	3.11 ± 1.14##
	21.60 mL·kg ⁻¹	1.99 ± 0.53###	1.56 ± 1.17###	2.75 ± 1.17##

与对照组比较：*** $P < 0.001$ ；与模型组比较：## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ 。
*** $P < 0.001$ vs control group; ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ vs model group.

3 (JNK3)，属于 JNK 家族成员之一，在炎症信号传导中发挥关键作用。检测各组小鼠肺组织 JNK、p-JNK 蛋白表达，以评价小儿风热清合剂（口服液）对 JNK 信号通路整体活化状态的影响。Western blotting 结果显示，与模型组相比，小儿风热清合剂（口服液）各剂量组 JNK、p-JNK 水平均有不同程度下降 ($P < 0.05$ 、 0.01)，见图 9、表 9。结果表明，小儿风热清合剂（口服液）可抑制 JNK 信号活化。

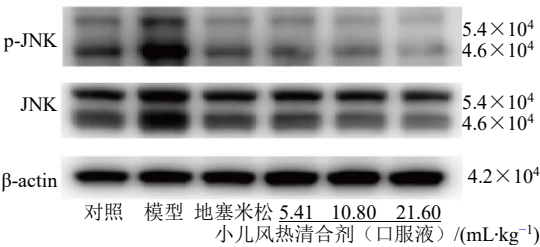


图 9 各组小鼠肺组织 JNK 及 p-JNK 蛋白表达

Fig. 9 Expression of JNK and p-JNK protein in lung tissue of mice in each group

表 9 各组小鼠肺组织 JNK 及 p-JNK 蛋白表达变化 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Table 9 Changes in prote in expression of JNK and p-JNK in lung tissue of mice in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

组别	剂量	蛋白相对表达量	
		JNK	P-JNK
对照	—	0.88 ± 0.04	0.78 ± 0.09
模型	—	1.02 ± 0.06*	0.99 ± 0.08*
地塞米松	5.0 mg·kg ⁻¹	0.80 ± 0.11#	0.56 ± 0.22#
小儿风热清合剂（口服液）	5.41 mL·kg ⁻¹	0.81 ± 0.14	0.59 ± 0.18#
	10.80 mL·kg ⁻¹	0.71 ± 0.15#	0.46 ± 0.20#
	21.60 mL·kg ⁻¹	0.60 ± 0.24#	0.36 ± 0.18##

与对照组比较：* $P < 0.05$ ；与模型组比较：# $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ 。
* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group.

5 讨论

肺炎是一种常见的急性下呼吸道感染性疾病，在全球范围内具有较高的发病率，其预防和治疗对人类健康尤为重要^[19]。临床上，儿童急性肺炎的发生常与上呼吸道感染密切相关。急性上呼吸道感染会削弱呼吸道黏膜屏障功能，破坏局部微环境生态稳态，并为病原体从上呼吸道下行至肺部创造条件，从而增加继发细菌性或病毒性肺炎的风险^[3, 20]。肺炎的发生不仅与病原体直接侵袭有关，也与宿主免疫反应失衡密切相关。适度的炎症反应有助于机体清除病原体和损伤刺激，但过度持续的炎症反应可导致炎症细胞异常募集、促炎因子大量释放及肺组织损伤^[21]。因此，在控制上呼吸道感染的同时，及时抑制炎症向下呼吸道扩散、减轻肺组织炎症损伤，对于预防和治疗感染相关肺炎具有重要意义。

小儿风热清合剂（口服液）作为临床常用于儿童急性上呼吸道感染和流行性感冒的中药复方制剂，具有辛凉解表、清热解毒、止咳利咽等功效。既往研究表明，小儿风热清合剂（口服液）可以改善儿童急性上呼吸道感染和流行性感冒所致发热、咳嗽、咽喉肿痛等症状，并降低相关并发症发生率，具有较好的有效性和安全性^[8]。现代药理研究也显示，小儿风热清合剂（口服液）具有抗病毒、抗菌、抗炎、解热和镇痛等多重药理作用^[13, 15]。本研究在既往治疗上呼吸道感染的临床应用基础上，进一步评价其对急性肺炎的干预作用。

中药复方具有多成分、多靶点和多通路协同作用的特点，网络药理学可从整体层面预测其潜在作用机制^[22]。本研究共筛选得到小儿风热清合剂（口服液）284 种潜在活性成分及 148 个肺炎相关交集靶点，PPI 网络分析显示 STAT3、TP53、HSP90AA1、

EGFR、Akt1、JUN、RELA、MAPK1、IL-6、MAPK3 等为核心靶点。这些靶点主要涉及炎症信号转导、炎症基因转录、细胞应激及损伤反应。GO 功能富集分析显示,相关靶点主要涉及细胞对 LPS 的应答、炎症反应及蛋白激酶活性等 BP。KEGG 通路富集涉及 AGE-RAGE、IL-17、TNF、MAPK 等信号通路。RAGE 是一种在肺组织中高度表达的免疫球蛋白超家族多配体受体,该受体与 AGEs 结合后能够激活 MAPK 等信号级联反应,介导 NF- κ B 活化,诱导促炎因子与生长因子的表达与释放,导致慢性炎症持续存在并产生组织损伤^[23]。IL-17 和 TNF 信号通路参与炎症介质释放及免疫细胞募集,MAPK 通路是炎症刺激向细胞内传递的重要信号枢纽,并可通过 JUN、RELA 等转录调控因子促进炎症相关基因表达,在炎症反应中扮演着重要的角色^[24-26]。上述结果提示,小儿风热清合剂(口服液)可能通过多靶点协同调节肺组织炎症反应。

LPS 诱导的急性肺损伤模型能够模拟病原刺激后引发的免疫激活、炎症反应以及肺组织损伤等病理过程,是研究急性肺炎发病机制及感染相关肺损伤的经典实验模型^[27]。同时该模型所形成的高炎症状态与中药“热毒壅肺”病理机制具有一定相似性,因此常用于评价解毒类中药药效机制^[28]。本研究采用 LPS 诱导小鼠急性肺炎模型,结果显示模型组小鼠肺组织出现肺泡壁增厚、炎症细胞浸润、肺泡充血及局部出血等典型病理改变,同时 *IL-1 β* 、*IL-6*、*TNF- α* mRNA 表达显著升高,提示模型成功诱导了急性肺部炎症损伤,经小儿风热清合剂(口服液)干预后,肺组织病理损伤明显减轻,炎症因子表达显著下降,说明小儿风热清合剂(口服液)可有效抑制 LPS 诱导的肺部过度炎症反应,对急性肺组织损伤发挥保护作用。

为进一步解析小儿风热清合剂(口服液)干预急性肺炎的作用机制,本研究引入转录组测序和网络药理学进行联合分析。与单一指标检测相比,转录组学能够从整体水平反映药物干预后肺组织炎症转录谱的变化^[29]。转录组分析显示,LPS 刺激导致模型组小鼠肺组织中 835 个基因异常表达。小儿风热清合剂(口服液)干预后有 275 个基因发生变化,其中 45 个与模型相关的异常基因表达出现回调。这表明,该药物的效应并非依赖于单一炎症因子的调控,而是通过修复 LPS 诱导的肺组织转录失衡来发挥作用。差异基因主要富集于免疫炎症反

应、细胞趋化、细胞因子活性等 BP 以及 TNF、IL-17、NF- κ B 等免疫与炎症相关通路,同时也涉及 p53 信号通路、NOD 样受体信号通路等与细胞凋亡和应激反应密切相关的路径,进一步支持小儿风热清合剂(口服液)通过多通路协同抑制炎症放大、细胞应激和组织损伤。

网络药理学预测靶点与转录组差异基因交叉后获得 MAPK10 这一共同靶点。MAPK 信号通路是先天免疫反应中的核心转导模块,可与 NF- κ B 等通路共同调控炎症基因表达^[30],其中应激相关 MAPK 信号能够响应 LPS、细胞损伤和炎症刺激,并参与细胞因子产生、免疫细胞活化和组织损伤调控^[31]。MAPK10 基因编码 c-Jun N 端激酶 3(JNK3),是 JNK 家族的重要成员之一,JNK 作为 MAPK 家族的重要分支,可介导炎症刺激向细胞核内转录反应的转化,并在炎症、凋亡和应激反应中发挥关键作用^[32]。研究显示,JNK 信号通路的激活水平与肺部感染的严重程度密切相关,在重症颅脑损伤并发肺部感染的患者中,感染组 JNK mRNA 水平显著高于非感染组^[33]。其次,该通路在肺部炎症反应中发挥关键作用。特异性阻断 JNK 信号可显著减轻肺组织的炎症损伤^[34]。本研究 Western blotting 结果显示,LPS 刺激后肺组织 JNK、p-JNK 水平升高,小儿风热清合剂(口服液)干预后两者总体下降,提示其可抑制 JNK 信号通路活化,但 MAPK10/JNK3 的亚型特异性调控仍需进一步研究。

为明确小儿风热清合剂(口服液)治疗急性肺炎的潜在药效物质基础,本研究基于 TCMSP、ETCM 和 HIT2.0 数据库筛选小儿风热清活性成分,并利用分子对接技术分析其与 MAPK10 的结合能力。结果显示,小儿风热清合剂(口服液)中有 195 个活性成分与 MAPK10 的结合自由能小于 -5.0 kcal/mol;其中青黛酮、乔松素、黄芩素、 β -胡萝卜素、菜豆素及圣草酚 6 个活性成分与 MAPK10 具备优异的结合亲和力,提示上述成分可能是小儿风热清调控 JNK 通路的重要物质基础。

综上所述,本研究通过网络药理学、转录组学与体内外实验多层次分析,证实小儿风热清合剂(口服液)可减轻 LPS 诱导的小鼠急性肺损伤及肺部炎症反应,并有效降低促炎因子的表达水平。MAPK10/JNK3 可能是小儿风热清治疗肺炎的关键潜在靶点,青黛酮、乔松素、黄芩素、 β -胡萝卜素、菜豆素和圣草酚等活性成分与该靶点的稳定结合

为其调控 JNK 通路提供基础。该研究为小儿风热清合剂（口服液）在急性肺炎中的临床应用提供了实验依据，并为后续深入解析其药效物质基础与分子调控网络奠定了研究基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Meyer Sauter P M. Childhood community-acquired pneumonia [J]. *Eur J Pediatr*, 2024, 183(3): 1129-1136.
- [2] Miles M A, Liong S, Liong F, *et al*. TLR7 promotes chronic airway disease in RSV-infected mice [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1240552.
- [3] Li H, Wu X R, Zeng H, *et al*. Unique microbial landscape in the human oropharynx during different types of acute respiratory tract infections [J]. *Microbiome*, 2023, 11(1): 157.
- [4] 胡思源. 急性咽炎和扁桃体炎中药临床试验设计与评价技术指南 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(2): 245-250.
- [5] Dukhinova M, Kokinos E, Kuchur P, *et al*. Macrophage-derived cytokines in pneumonia: Linking cellular immunology and genetics [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2021, 59: 46-61.
- [6] Butt Y, Kurdowska A, Allen T C. Acute lung injury: A clinical and molecular review [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, 140(4): 345-350.
- [7] Reichardt S D, Amouret A, Muzzi C, *et al*. The role of glucocorticoids in inflammatory diseases [J]. *Cells*, 2021, 10(11): 2921.
- [8] Guo S X, Li X M, Zheng Y J, *et al*. Efficacy and safety of Xiao'er Fengre Qing oral liquid versus Oseltamivir in treating pediatric influenza (wind-heat invading the defense syndrome): A multicenter, randomized, non-inferiority trial [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1584003.
- [9] 周丛笑, 王俊宏, 陈竹, 等. 小儿风热清合剂治疗小儿急性上呼吸道感染(风热感冒证)的多中心临床研究 [J]. *药物评价研究*, 2020, 43(12): 2450-2456.
- [10] 王艳荣, 王险峰, 陈军, 等. 小儿风热清口服液辅助治疗儿童手足口病 30 例 [J]. *医药导报*, 2011, 30(8): 1037-1038.
- [11] 冯自威, 杜永刚. 小儿风热清治疗儿童甲型流行性感冒疗效观察 [J]. *中医药临床杂志*, 2020, 32(7): 1296-1299.
- [12] 王梦蕾, 殷苗苗, 马婕馨, 等. 小儿风热清口服液抗菌药理作用研究 [J]. *现代中医药*, 2024, 44(5): 95-103.
- [13] 王梦蕾, 贾瑞康, 赵飞跃, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨小儿风热清合剂(口服液)治疗甲型流感的潜在作用机制 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(12): 2971-

2979.

- [14] 孙建辉, 郝莉雨, 李宗源, 等. 小儿风热清合剂(口服液)对流感病毒致小鼠病毒性肺炎的影响 [J]. *中草药*, 2022, 53(9): 2740-2746.
- [15] 丁哲, 秦小静, 刘兴超, 等. 小儿风热清合剂抗炎解热镇痛药理作用研究 [J]. *中医药导报*, 2024, 30(1): 9-14.
- [16] 李震, 薛志华, 李玉梅, 等. 大黄酚通过 mTOR/HIF-1 α /VEGF 信号通路对脂多糖诱导的急性肺损伤新生大鼠的保护作用 [J]. *蚌埠医科大学学报*, 2025, 50(6): 723-728.
- [17] Wang Y, Wang Y C, Ma J, *et al*. YuPingFengSan ameliorates LPS-induced acute lung injury and gut barrier dysfunction in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 312: 116452.
- [18] 钟旭, 唐国强, 刘迁, 等. 异鼠李素通过调控 TLR4/NF- κ B 信号通路对高氧诱导大鼠急性肺损伤的保护作用 [J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(9): 1797-1802.
- [19] 黄颖, 向丹, 黄婕, 等. 1990-2021 年全球及中国下呼吸道感染的疾病负担及预测分析 [J]. *武警医学*, 2025, 36(1): 42-49.
- [20] 梁学耀, 葛谦益, 王伟炳, 等. 浙江省东阳市某医院儿童肺炎患者常见呼吸道病原体的共感染分析 [J]. *上海预防医学*, 2024, 36(9): 888-893.
- [21] Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 428-435.
- [22] Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: Theory, methodology and application [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(2): 110-120.
- [23] Huang Q R, Le Y, Li S S, *et al*. Signaling pathways and potential therapeutic targets in acute respiratory distress syndrome (ARDS) [J]. *Respir Res*, 2024, 25(1): 30.
- [24] Zhang X H, Zhang Y, Wang R. Cytokine and chemokine networks in colorectal cancer [J]. *Front Immunol*, 2026, 17: 1822271.
- [25] Sun L, Wang L F, Moore B B, *et al*. IL-17: Balancing protective immunity and pathogenesis [J]. *J Immunol Res*, 2023, 2023: 3360310.
- [26] Lim K S, Yong Z W E, Wang H J, *et al*. Inflammatory and mitogenic signals drive interleukin 23 subunit alpha (IL23A) secretion independent of IL12B in intestinal epithelial cells [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(19): 6387-6400.
- [27] Rittirsch D, Flierl M A, Day D E, *et al*. Acute lung injury induced by lipopolysaccharide is independent of complement activation [J]. *J Immunol*, 2008, 180(11): 7664-7672.
- [28] 匡梦岚, 张丽娟, 卢攀攀, 等. 清肺排毒汤对 LPS 诱导急性肺损伤小鼠炎症的作用 [J]. *中成药*, 2023, 45(5):

- 1462-1468.
- [29] 崔凯, 吴伟伟, 刁其玉. 转录组测序技术的研究和应用进展 [J]. 生物技术通报, 2019, 35(7): 1-9.
- [30] Arthur J S, Ley S C. Mitogen-activated protein kinases in innate immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(9): 679-692.
- [31] Kyriakis J M, Avruch J. Mammalian MAPK signal transduction pathways activated by stress and inflammation: A 10-year update [J]. *Physiol Rev*, 2012, 92(2): 689-737.
- [32] Weston C R, Davis R J. The JNK signal transduction pathway [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2002, 12(1): 14-21.
- [33] 刘雪刚, 程志彪, 张忠雷, 等. 重症颅脑损伤肺部感染危险因素及其与丝裂原活化蛋白激酶信号通路的关联 [J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(5): 722-726.
- [34] Zhou H L, Al-Khattaf F S, Ahamed A, *et al*. Flavokawain A mitigates mycoplasma pneumoniae-induced pneumonia by inhibiting ERK/JNK/NF- κ B pathway in a mouse model [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2026, 40(5): e70878.

【责任编辑 高源】